

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/003493

International filing date: 02 April 2005 (02.04.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE
Number: 10 2004 016 685.4
Filing date: 05 April 2004 (05.04.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 15 June 2005 (15.06.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

PATENT COOPERATION TREATY

From the RECEIVING OFFICE

PCT

To:



The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211, Geneva 20
Suisse



The International Searching Authority

NOTIFICATION CONCERNING
DOCUMENTS TRANSMITTED

Date of mailing
(day/month/year)

14. 06. 2005

International application No.

PCT/EP2005/003493

The receiving Office transmits herewith the following documents:

1. ☐ the record copy (Article 12(1)) (only for the IB).
2. ☐ the search copy of form PCT/RO/101 (Article 12(1)) (only for the ISA).
3. ☐ the confirmation copy (Administrative Instructions, Section 331) (only for the IB).
4. ☐ substitute sheets (Administrative Instructions, Section 325(a)).
5. ☐ later submitted sheets (Administrative Instructions, Section 309(b)(iii), (c)(ii)).
6. ☐ later submitted drawings (Administrative Instructions, Section 310(c)(iii), (d)(ii)).
7. other document(s):
 - ☒ letter(s) dated: 2/06/05
 - ☐ power(s) of attorney (only for the IB).
 - ☐ statement(s) explaining lack of signature considered to be satisfactory by this receiving Office (only for the IB).
 - ☒ 1 priority document(s) (only for the IB).
 - ☐ fee calculation sheet (only for the IB).
 - ☐ document(s) concerning deposited biological material.
 - ☐ nucleotide and/or amino acid sequence listing(s) in computer readable form (only for the ISA).
 - ☐ PCT EASY diskette (only for the IB).
 - ☐ earlier search(es) (only for the ISA).
 - ☐ Form PCT/RO/106.
 - ☐ Form PCT/RO/_____
 - ☐ _____
 - ☐ _____

Name and mailing address of the Receiving Office



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

NATHALIE KUIPER



The Chemical Company

Patente, Marken und Lizenzen

EPO - Munich
3
03. Juni 2005

BASF Aktiengesellschaft, 67056 Ludwigshafen, Germany

Europäisches Patentamt

Postfach 5818

NL-2280 HV Rijswijk ZH

Datum 02.06.2005

GVX- - C6

Anja Schmitt

Tel.: +49 621 60-46939

Fax: +49 621 60-52539

E-Mail: anja.schmitt@basf-ag.de

Aktenzeichen PCT/EP/05/003493
PF 0000056474/ERU

Sehr geehrte Damen und Herren,

in der Anlage erhalten Sie den Prioritätsbeleg zu der obengenannten Patentanmeldung.

Mit freundlichen Grüßen
BASF Aktiengesellschaft

i.A. Werner

AV-Nr. 3224

Anlage

BASF Aktiengesellschaft
67056 Ludwigshafen, Deutschland

Telefon +49 621 60-0
Telefax +49 621 60-42525
E-Mail info.service@basf-ag.de
Internet www.basf-ag.de

Sitz der Gesellschaft: 67056 Ludwigshafen
Registergericht: Amtsgericht Ludwigshafen,
Eintragungsnummer: HRB 3000

Bankverbindung:
Wintershall Bank GmbH, 34119 Kassel
Konto-Nr. 400 505, BLZ 520 200 00
IBAN DE67 5202 0000 0000 4005 05
SWIFT-Code WINBDE52XXX

Aufsichtsrat: Jürgen Strube, Vorsitzender

Vorstand: Jürgen Hambrecht, Vorsitzender;
Eggert Voscherau, stellv. Vorsitzender;
Kurt W. Bock, John Feldmann, Andreas Kreimeyer,
Klaus Peter Löbbe, Stefan Marciniowski, Peter Oakley



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 10 2004 016 685.4

Anmeldetag: 05. April 2004

Anmelder/Inhaber: BASF Aktiengesellschaft, 67063 Ludwigshafen/DE

Erstanmelder: ETC Energietechnik und Chemie
GmbH & Co. KG, 64584 Biebesheim/DE

Bezeichnung: Wirkstoffhaltige Polymerteilchen

IPC: A 61 K 47/32

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 18. Mai 2005
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Letang

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

- 5 Die Erfindung betrifft wirkstoffhaltige Polymerteilchen im Größenbereich von 20nm bis 8µm, die in einem Teil des Bereichs von pH 0- 10 wasserunlöslich und in einem anderen Teilbereich löslich sind.

Stand der Technik

10

Die Synthese von Kunststoffteilchen durch Emulsionspolymerisation hat einen hohen Stand erreicht. So werden Polymerteilchen mit aktivierten Oberflächen in der Immundiagnostik eingesetzt (z.B. DE 31 16 995). Besonders einheitliche, 10µm große Teilchen als Eichstandards sind das erste kommerziell im Weltraum hergestellte

- 15 Produkt (siehe Vanderhoff et al. US 5 106 903), Ugelstad beschreibt niedermolekulare Kunststoffteilchen aus beispielsweise PVC oder Polystyrol, die das 500fache ihres Eigenvolumens an Quellmitteln aufnehmen können (DE 2751867). Diese Teilchen können auch mit Wirkstoffen, z.B. Pflanzenschutzmitteln angequollen werden.

Impfstoffe auf der Basis von Styrol/ Acrylatteilchen werden in US 4225581

- 20 beschrieben. Mit speziellen Nanopartikeln läßt sich sogar die Blut- Hirn- Schranke überwinden (US 6 117 454).

Nachteil dieser Wirkstoffteilchen ist der Umstand, daß die Partikelträger nicht resorbierbar sind. Eine Ausnahme wird in einer neueren Patentanmeldung berichtet (P 103 53 989.1, noch unveröffentlicht). Darin wird berichtet, daß Kunststoffpartikel

- 25 im Größenbereich 0,01- 20µm, die spezielle Oligoester der Glykolsäure und Milchsäure mit (Meth)acrylatendgruppen enthalten, den Anforderungen an bioresorbierbare Wirkstoffträger genügen.

Derartige Teilchen sind zunächst in Wasser unlöslich. Nach Hydrolyse beispielsweise der Milchsäureestergruppen zerfallen diese Teilchen jedoch in wasserlösliche

- 30 Bestandteile.

Besonderes Interesse haben Emulsionspolymerisate als Überzugsmittel für Arzneimittel gefunden (DE 2135073). Je nachdem, ob diese Emulsionspolymerisate Carboxylgruppen oder Aminogruppen enthalten, lassen sich damit magensaftresistente, darmsaftlösliche oder magensaftlösliche Dragierlacke realisieren.

- 5 Dabei werden die Emulsionspolymerisate direkt oder als redispergierbare Pulver eingesetzt (DE 3208791).

Inzwischen finden derartige, funktionelle Acrylatdispersionen auch als dermales therapeutisches System Anwendung (DE 4310012). Auch werden Mikropartikel aus einem Koagulat aus Polymerdispersion und Wirkstoff beschrieben (DE 4328069)

10

Aufgabe und Lösung

- 15 Während aminogruppenhaltige (d.h. magensaftlösliche) oder carboxylgruppenhaltige (d.h. darmsaftlösliche) Emulsionspolymerisate als Dragierfilm (also im Teilchenverbund) breite Anwendung finden, kommen diese Emulsionspolymerisate als wässrige Dispersion, d.h. als Einzelteilchen, als Wirkstoffträger im allgemeinen nicht zum Einsatz. Hier setzt man eher auf Liposomen als Träger für Arzneimittel.

- 20 Nach wie vor fehlt es an einer einfachen technischen Lösung zur gezielten Freisetzung von flüssigen Wirkstoffen oder Dispersionen.

- 25 Es wurde nun gefunden, dass wirkstoffhaltige Polymerteilchen in einem Größenbereich von 20nm bis 8µm, enthaltend 3 bis 1000 Teile Wirkstoff und 1 Teil Vinylpolymerisat aus 10- 80 Gew.% Amino- und/oder Carboxylgruppen enthaltenden Monomeren, das in einem Teil des pH- Bereichs von 0- 10 unlöslich ist und in einem anderen Teilbereich löslich ist, das zu > 50 Gew% aus Polymeren mit einem Molekulargewicht < 100.000 Daltons besteht, bestens als partikuläre Wirkstoffträger geeignet sind. Dabei sind Vinylpolymere mit einem Molekulargewicht < 20.000 oder < 5.000 besonders bevorzugt.

- 30 Technisch interessant sind speziell solche wirkstoffhaltigen Polymerteilchen, die zu >60Gew% oder gänzlich aus den oben genannten Vinylpolymeren und Wirkstoffen aufgebaut sind.

Bevorzugt sind insbesondere wirkstoffhaltige Polymerteilchen deren Polymerkomponente aus

A) 20- 90 Gew% Alkylester der Acryl- und/oder Methacrylsäure,

B) 80- 10 Gew.% Monomeren mit Carboxylgruppen und/oder

5 Aminogruppen,

C) 0- 40 Gew% weiteren, mit A) und B) copolymerisierbaren Monomeren besteht.

Als A) Alkylester sind Ester mit 1- 8 C-Atomen im Alkylrest, insbesondere Methyl- und Ethylacrylat und -methacrylat zu nennen.

10 Geeignete Säuremonomere B) sind Acrylsäure und insbesondere Methacrylsäure.

Weitere Säuremonomere sind Malein- Fumar- und Itakonsäure und Halbester dieser Säuren.

Geeignete Monomere B) mit Aminogruppen sind z. B. Vinylimidazol, Monoalkylamino- bzw. Dialkylaminoalkylester oder -alkylamide von polymerisierbaren Carbonsäuren, z.B. Dimethylaminoethylmethacrylat.

15

Als Monomere C) kommen ganz allgemein Vinylmonomere in Betracht, z.B. Hydroxyethylmethacrylat oder Styrol.

Im allgemeinen werden die Polymerteilchen entweder nur basische oder nur saure Monomere B) enthalten.

20 Das Mengenverhältnis der Monomeren A), B) und C) richtet sich nach den

Erfordernissen der Freisetzung der Wirkstoffe.

Besonderes Interesse finden wirkstoffhaltige Teilchen, deren Polymerkomponenten nur aus Monomeren A) und B) bestehen.

Interessant sind z.B. Polymerkomponenten aus 50 Gew% Ethylacrylat und 50 Gew% Methacrylsäure. Besonders interessant sind wirkstoffhaltige Polymerteilchen, deren Polymerkomponente nur aus Methacrylatmonomeren besteht, z.B. aus 40- 80 Gew% Methylmethacrylat und 60- 20Gew% Methacrylsäure.

25

Es sei hier bereits darauf hingewiesen, dass das Löslichkeitsverhalten der mit Wirkstoff beladenen Polymerteilchen ganz wesentlich von der Hydrophobie des

30 Wirkstoffs und seiner funktionellen Gruppen abhängt. Dies ergibt sich bereits einfach aus dem Mengenverhältnis Wirkstoff/ Polymerteilchen.

Im allgemeinen bestehen diese wirkstoffhaltigen Polymerteilchen aus 1 Teil pH-sensitives Polymer und 3- 1000 Teilen Wirkstoff. D.h. die hier zum Einsatz kommenden Polymerteilchen können bis zum 1.000fachen ihres Eigengewichtes an Wirkstoff aufnehmen. Besonders interessant ist ein Gewichtsverhältnis von Polymerteilchen zu Wirkstoff im Bereich 1: 3 bis 1: 500, wobei der Bereich 1: 5 bis 1: 300 und insbesondere 1: 10 bis 1: 200 bevorzugt ist.

Bei flüssigen Wirkstoffen stellt der Wirkstoff ein Lösungsmittel oder Weichmachungsmittel für die Polymerteilchen dar. Dies führt dazu, dass sich in bestimmten Fällen die wirkstoffhaltigen Teilchen bei einer pH- Änderung schneller im Wasser lösen als die Polymerteilchen ohne Wirkstoff.

Durchführung der Erfindung

- 15 Die Synthese der Polymerteilchen erfolgt im allgemeinen durch Emulsionspolymerisation nach dem Zulaufverfahren, wie sie beispielsweise in DE 2135073 beschrieben wird.

Dabei wird die Größe der Teilchen am einfachsten durch die Menge des vorgelegten Emulgators gesteuert.

- 20 Auf diesem Wege sind Polymerteilchen im Bereich 20nm- 500nm zugänglich. Größere Teilchen lassen sich nach dem Saatlatexverfahren realisieren (siehe Beispiel 2).

- Carboxylgruppenhaltige Emulsionspolymerisate werden in der Regel mit anionischen Emulgatoren, wie z.B. Natriumlaurylsulfat, hergestellt, aminogruppenhaltige Polymere mit kationischen oder nichtionischen Tensiden, wie z.B. oxethylierten Fettalkoholen. Im allgemeinen wird die Polymerisation unter Inertgas z.B. Stickstoff durchgeführt. Als Initiatoren kommen die bei Emulsionspolymerisationen verwendeten Systeme zum Einsatz, wie Ammoniumperoxodisulfat oder das Natriumsalz der 4,4'-Dicyano-4,4'-azovaleriansäure. Will man das Molekulargewicht der Polymeren durch die Menge des eingesetzten Initiators steuern, so können auch org. Peroxide wie z.B. t.-Butylperpivalat im Zulauf mitverwendet werden.

Üblicherweise wird das Molekulargewicht der Polymeren jedoch mit Hilfe von Polymerisationsreglern wie Mercaptanen eingestellt. Hier sind Alkanthiole und insbesondere Ester der Thioglykolsäure oder Mercaptopropionsäure zu nennen, z.B. 2- Ethylhexylthioglykolat in Anteilen von 0,1- 10 Gew%, bevorzugt

5 0,3- 5 Gew%, bezogen auf den Polymerisatfeststoff.

Insbesondere beim Einsatz grösserer Anteile an Mercaptanen empfiehlt sich nach Abschluß der Polymerisation eine Desodorierung durch Entgasung bei reduziertem Druck.

Die Regelung des Molekulargewichtes der Polymeren ist für die Aufnahme großer

10 Wirkstoffmengen von Bedeutung. Aus diesem Grunde sollte wenigstens ein Teil des Polymeren (z.B. wenigstens 50Gew% oder besser > 90Gew% ein Molekulargewicht < 100.000 Daltons aufweisen. Besser ist es, wenn das Molekulargewicht (M_w) < 30.000 oder bevorzugt < 20.000 Daltons ist. Besondere Vorteile erzielt man, wenn das Molekulargewicht im Bereich 1.000 bis 10.000 Daltons und besonders bevorzugt
15 im Bereich 2.000 bis 8.000 Daltons liegt.

Interessanterweise bilden diese kurzkettigen Polymeren in Kombination mit den Wirkstoffen sehr stabile Teilchen, die beispielsweise als carboxylgruppenhaltige Teilchen im sauren Bereich, z.B. pH 2- 3, sehr stabil sind, während sie im neutralen bis alkalischen Bereich innerhalb von Sekunden oder Bruchteilen von Sekunden (je nach
20 Größe und Wirkstoffgehalt der Teilchen) zerfallen.

U.U. ist die hohe Stabilität der wirkstoffhaltigen Polymerteilchen im unlöslichen pH-Bereich eine Frage der Osmose, die die Wirkstoffe als eine Art Lösungs- oder Verdünnungsmittel geradezu in die Teilchen zwingt.

Einmal gebildet, sind die Wirkstoffteilchen, z.B. als wässrige Dispersionen, bei
25 gegebenem pH über Monate stabil. Sollten die Teilchen aufgrund ihrer Größe und einer von der wässrigen Phase abweichenden Dichte sedimentieren oder aufrahmen, können diese wirkstoffhaltigen Polymerteilchen durch kurzes Schütteln wieder dispergiert werden.

Hinsichtlich der Auswahl der Wirkstoffe gibt es kaum Begrenzungen. Unter
30 Wirkstoffen sind im weitesten Sinne Arzneistoffe, Kosmetikwirkstoffe, UV-Schutzmittel, Parfümöle, Tierarzneimittel, ganz allgemein physiologische Wirkung

entfaltende Stoffe zu verstehen. Insbesondere kommen als geeignete Wirkstoffe flüssige oder ölige Stoffe mit geringer Wasserlöslichkeit infrage. Besonderes Interesse verdienen Wirkstoffe, die eine Löslichkeit $< 50 \text{ g/L}$ oder bevorzugt $< 10 \text{ g/L}$ Wasser aufweisen. Feststoffe können bei erhöhter Temperatur oder in Gegenwart von

5 Lösungsmitteln, z.B. Butylacetat, eingearbeitet werden.

In der Regel wird das Lösungsmittel nach erfolgter Einarbeitung des Wirkstoffs in die Polymerteilchen wieder entfernt (z.B. abdestilliert).

Besonders bei Wirkstoffen mit Amino- oder Säuregruppen ist darauf zu achten, dass
10 die Polymerteilchen durch den Wirkstoff nicht in einen pH- Bereich gelangen, in dem sie sich auflösen. Nur mit Einschränkungen als Wirkstoffe geeignet sind hoch schmelzende Stoffe mit geringer Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln.

Gegebenenfalls müssen die Teilchen durch zudosierten Emulgator stabilisiert werden. Im allgemeinen ist jedoch ein Zusatz von Emulgator nicht oder nur für die

15 Einarbeitung der Wirkstoffe erforderlich.

Bei sehr hohen Wirkstoff/Polymer- Verhältnissen kann es von Vorteil sein, die Wasserphase durch geringe Mengen Puffer, z.B. im ppm-Bereich, in dem für die Teilchen unlöslichen pH- Bereich, bei carboxylgruppenhaltigen Polymerteilchen z. B. im Bereich pH 3- 4 zu puffern. In der Regel wird man jedoch keinen Puffer einsetzen.

20 Das Einarbeiten der Wirkstoffe in die Polymerteilchen erfolgt im allgemeinen in wässriger Dispersion.

Bei erhöhter Temperatur erfolgt die Einarbeitung bevorzugt in Rührapparaturen.

Das Einarbeiten von Flüssigkeiten bei Raumtemperatur kann durch einfaches Schütteln oder bevorzugt in Über-Kopf-Mischern erfolgen. Im allgemeinen wird nur langsam
25 gerührt. Die Anwendung von großen Scherkräften (Turbomischer etc.) ist zu vermeiden.

Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß die erfindungsgemäßen pH-sensitiven Polymer/ Wirkstoffkombinationen sehr stabil sind. So wird der Wirkstoff gewissermassen als osmotisches Verdünnungsmittel von den Polymerteilchen
30 regelrecht aufgesogen.

Aus diesem Grunde können auch sehr feinteilige wirkstoffhaltige Polymerteilchen

(Durchmesser z. B. 50nm) realisiert werden, die durch einfaches Zerteilen auch bei hohen Scherkräften ansonsten nicht zugänglich sind.

In der Regel wird man die wirkstoffhaltigen Polymerteilchen direkt als wässrige Dispersionen einsetzen. Insbesondere bei festen Wirkstoffen ist es jedoch auch

- 5 möglich, die wirkstoffhaltigen Polymerdispersionen beispielsweise zu gefriertrocknen, um so die feinen wirkstoffhaltigen Polymerteilchen als Feststoff zu gewinnen, der dann in den verschiedenartigsten Rezepturen zur besonders schnellen Freisetzung von Wirkstoffen verwendet werden kann. In der Regel werden die wirkstoffhaltigen Polymerteilchen jedoch mit 0,25- 999 Teilen Wasser pro Teil wirkstoffhaltiger
- 10 Polymerteilchen eingesetzt, d.h. als wässrige Dispersion mit einem Wassergehalt im Bereich 20- 99,9 Gew%, bevorzugt im Bereich 40- 95 Gew%. Gegebenenfalls werden Konservierungsstoffe wie z.B. Ethyl-p-hydroxybenzoat zugesetzt.

- Wenn es auch einfach möglich ist, eine gegebenenfalls sedimentierte oder aufgerahmte wirkstoffhaltige Polymerdispersion durch Schütteln wieder zu homogenisieren, können
- 15 auch von vornherein Massnahmen getroffen werden, das Sedimentieren oder Aufrahmen der Teilchen zu verhindern, z.B. durch Anpassen der Dichte der wirkstoffhaltigen Polymerteilchen an die Dichte der wässrigen Phase oder aber durch Erhöhen der Viskosität der Wasserphase durch wasserlösliche Verdickungsmittel.

- 20 Die Größe der wirkstoffhaltigen Polymerteilchen wird in erster Linie durch die Größe der Polymerteilchen und das Wirkstoff/ Polymer- Verhältnis bestimmt. So wird ein 100nm großes Polymerteilchen, das die 7fache Menge an Wirkstoff aufnimmt, seine Masse ver 8- fachen. Dies bedeutet bei vergleichbarer Dichte von Wirkstoff und Polymerteilchen eine Verdopplung des Durchmessers auf 200nm. Entsprechend wird
- 25 ein Teilchen (Durchmesser 100nm), das die 124fache Menge an Wirkstoff aufnimmt, entsprechend einem Anstieg der Gesamtmasse auf das 125fache, auf einen Durchmesser von 500nm vergrößert (siehe Beispiel 2).

- Wie ausgeführt, können die pH- sensitiven, geregelten Polymerteilchen sogar das 1000fache ihres eigenen Volumens an Wirkstoff aufnehmen entsprechend einem
- 30 Anstieg der Teilchengröße auf das 10fache.

Prinzipiell sind damit wirkstoffhaltige Polymerteilchen im Bereich 0,02- 20µm zugänglich, wobei der Größenbereich 0,04- 12µm bevorzugt und der Bereich 0,05- 8µm besonders bevorzugt ist. Besonders günstige Wirkstoff/ Polymerverhältnisse lassen sich mit wirkstoffhaltigen Polymerteilchen im Bereich >2- < 8µm erzielen.

- 5 In der Regel sind die wirkstoffhaltigen Polymerteilchen kugelförmig mit einer glatten Oberfläche. Bevorzugt handelt es sich um nicht koagulierte, frei bewegliche Einzelteilchen, in denen der Wirkstoff homogen verteilt ist. Bevorzugt sind die Teilchen monodispers, d.h. >80Gew% aller Teilchen zeigen denselben Teilchendurchmesser. Daneben ist es auch möglich, wirkstoffhaltige Polymerteilchen mit einer bimodalen oder multimodalen Teilchengrößenverteilung einzusetzen. Dies ist einerseits von Interesse, wenn man die Teilchen in wässriger Dispersion mit einem möglichst geringen Gehalt an Wasser zur Anwendung bringen möchte, andererseits bietet sich diese Möglichkeit an, wenn man in einer Dispersion unterschiedliche wirkstoffhaltige Polymerteilchen mit z.B. unterschiedlichen Freisetzungsbedingungen realisieren möchte.

Im allgemeinen ergibt sich mit diesen wirkstoffhaltigen Polymerteilchen bei Erreichen des entsprechenden pH- Wertes, bei dem das Teilchen löslich ist, eine schnelle Freisetzung des Wirkstoffes.

- 20 Eine langsame Freisetzung der Wirkstoffe mit fortschreitender Hydrolyse von vernetzenden oder hydrophoben Gruppen, wie sie in der unveröffentlichten Patentanmeldung P 10353989.1 beschrieben wird, ist nicht erfindungsgemäß. D.h. die erfindungsgemäßen wirkstoffhaltigen Polymerteilchen sind auch dadurch gekennzeichnet, dass die Polymerteilchen einen Gehalt an < 1 Gew% an Monomeren der allgemeinen Formel



wobei R_1 und R_2 unabhängig von einander für H oder CH_3 stehen, m für 1- 20 steht und

R_3 für einen gegebenenfalls substituierten Alkylrest mit 1- 18 Kohlenstoffatomen für $n=1$ bzw. für einen gegebenenfalls substituierten Alkylidenrest mit 2- 18 Kohlenstoffatomen für $n=2$ steht, aufweisen.

Ganz besonders bevorzugt sind wirkstoffhaltige Polymerteilchen, deren Polymerkomponente die oben genannten Monomeren (I) überhaupt nicht enthalten.

5 Besondere Vorteile der neuen wirkstoffhaltigen Polymerteilchen

Von besonderer Bedeutung für eine breite Anwendung der wirkstoffhaltigen Polymerpartikel ist der Umstand, dass die chemische Zusammensetzung der diese Wirkstoffteilchen aufbauenden Polymeren seit Jahrzehnten als Dragierlack in

10 pharmazeutischen Rezepturen bekannt ist. So ist der Weg dieser Polymeren im Körper bestens untersucht. Die hier angewandten Polymeren unterscheiden sich von den als Dragierlack eingesetzten Produkten im wesentlichen im Molekulargewicht. In den wirkstoffhaltigen Kunststoffpartikeln kommen kürzere Polymere zum Einsatz.

15 Erfahrungsgemäß kann man von diesen kürzeren Ketten einen noch besseren Abbau erwarten.

Hinzu kommt, dass aufgrund der hohen Aufnahmefähigkeit der Polymerpartikel für den Wirkstoff der Anteil an Polymer bezogen auf den Wirkstoff sehr gering ist, z.B. < 1 Gew% (siehe Beispiel 2).

20 Interessant ist auch, dass die wirkstoffhaltigen Kunststoffpartikel in ihrem Ausgangs pH- Bereich, z.B. pH 3 bei carboxylgruppenhaltigen Polymerteilchen sehr stabil sind, während sie beim Wechsel auf pH 7 den Wirkstoff praktisch augenblicklich frei geben.

25 Prinzipiell ist es möglich, 2 verschiedene wirkstoffhaltige Polymerpartikel mit 2 sich störend beeinflussenden Wirkstoffen in derselben, wässrigen Dispersion anzuwenden, wenn diese Wirkstoffe in Wasser unlöslich sind und die Dispersionen nur geringe Mengen an Emulgator enthalten. Selbstverständlich muß die Herstellung der beiden wirkstoffhaltigen Polymerteilchenarten getrennt erfolgen

30 Von Bedeutung ist auch, dass die Herstellung der wirkstoffhaltigen Polymerpartikel auch mit sehr empfindlichen Wirkstoffen durchgeführt werden kann, da die Einarbeitung der Wirkstoffe in die Polymerteilchen in der Regel durch einfaches Schütteln bei Raumtemperatur erfolgt.

Besonders hervorzuheben ist der Umstand, dass diese wirkstoffhaltigen Polymerpartikel bestens zur Verabreichung von Flüssigkeiten und Ölen geeignet sind. Einerseits läßt sich auf diesem Wege die Menge des Wirkstoffs durch die vorgegebene Verdünnung der Dispersion auf ein vorgegebene, einfach zu dosierende Menge (10Tropfen, 1 Meßlöffel etc) einstellen, andererseits ist erstmals eine einfache, alkoholfreie Verabreichung von wasserunlöslichen flüssigen Wirkstoffen und Essenzen möglich.

Die Erfindung beinhaltet also auch ein Verfahren, das dadurch gekennzeichnet ist, dass 1 Teil Polymerisat einer wässrigen Polymerdispersion aus einem Vinylpolymerisat, das aus 10- 80 Gew% Amino- und/oder Carboxylgruppen enthaltenden Monomeren aufgebaut ist und das in einem Teil des pH- Bereichs von 0- 10 unlöslich ist und in einem anderen Teilbereich löslich ist, das zu > 50 Gew% aus Polymeren mit einem Molekulargewicht < 100.000 Daltons besteht, mit 3- 1000 Teilen Wirkstoff angequollen wird, wobei wirkstoffhaltige Polymerteilchen in einem Größenbereich von 20nm- 8µm gebildet werden und diese wirkstoffhaltigen Polymerpartikel appliziert werden.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, stellen jedoch keine Einschränkung dar.

Die Beispiele D1- D3 beschreiben die Synthese der pH- sensitiven Polymerdispersionen am Beispiel carboxylgruppenhaltiger Polymerer, Beispiele 1- 4 beschreiben die Herstellung der wirkstoffhaltigen Polymerpartikel, Beispiel 5 beschreibt die Freisetzung des Wirkstoffs aus diesen Partikeln.

Beispiel D1 Synthese einer feinteiligen, carboxylgruppenhaltigen Polymerdispersion mit einheitlicher Teilchengröße

In einem gerührten Reaktor werden 0,1g Natriumlaurylsulfat in 500g Wasser vorgelegt. Nach Zugabe von 50g einer 1%igen Lösung von Kaliumperoxodisulfat in Wasser wird bei 80°C eine Mischung aus

105g Methylmethacrylat,
 105g Methacrylsäure,
 0,6g 2- Ethylhexylthioglykolat,
 0,2g Natriumlaurylsulfat,
 5 2g Wasser

innerhalb von 3h bei 80°C unter Argon zudosiert. Danach wird eine weitere h bei 80°C gerührt. Nach Filtration über ein feinmaschiges Siebgewebe wird eine feinteilige Dispersion erhalten. Feststoffgehalt: 27 %, pH. 3, Teilchendurchmesser 0,15µm.

10 Beispiel D2 Synthese einer hoch quellbaren,
carboxylgruppenhaltigen Polymerdispersion nach dem Saatlatexverfahren.

In einer Apparatur gemäß Beispiel D1 werden 20g der Dispersion D1 in 600g einer 1%igen Lösung von Kaliumperoxodisulfat in Wasser vorgelegt. Hierzu dosiert man bei 15 75°C eine Mischung aus 85g Methylmethacrylat, 85g Methacrylsäure, 7g Butanthiol, 0,2g Natriumlaurylsulfat und 3,7g Wasser.

Nach Ende des Zulaufs wird eine auf 40°C erwärmte Lösung von 0,14g Kaliumperoxodisulfat und 0,12g Natriumlaurylsulfat in 40g Wasser zudosiert. Danach wird 1h bei 80°C gerührt.

20 Nach Filtration erhält man eine Dispersion mit einem Feststoffgehalt von 21%, pH 3, Teilchengröße ca. 0,5µm. Die Polymerteilchen sind sehr einheitlich, sie sedimentieren, lassen sich aber einfach wieder aufschütteln. Das Molekulargewicht von > 90% der Polymeren ist < 10.000 Daltons.

Lösungsversuch bei Wechsel des pH:

25 Tropft man die Dispersion D2 in eine Phosphatpufferlösung pH 7,0, so lösen sich die Teilchen innerhalb von 30s vollständig auf.

Beispiel D3 Synthese einer feinteiligen, hoch quellbaren,
carboxylgruppenhaltigen Polymerdispersion.

Entsprechend dem Verfahren gemäß Beispiel D1 wird eine Lösung von 0,24g Kaliumperoxodisulfat und 0,11g Natriumlaurylsulfat in 525g Wasser vorgelegt. Hierzu dosiert man bei 80°C 3g einer Mischung aus 74g Methylmethacrylat, 73g Methacrylsäure, 0,28g 2-Ethylhexylthioglykolat, 0,2g Natriumlaurylsulfat und 2g

- 5 Wasser. Danach werden 6,5g Butanthiol dem Rest der Mischung zugegeben und diese Mischung innerhalb von 2h in die Vorlage dosiert.

Schließlich wird der Ansatz bei reduziertem Druck ($p = 500\text{mbar}$) desodoriert.

Man erhält eine feinteilige Dispersion, Feststoff: 23,4 %, pH 3,

Teilchengröße ca. $0,1\mu\text{m}$.

- 10 Beim Eintropfen in Phosphatpuffer pH 7,0 lösen sich die Teilchen in 1s auf.

Einarbeitung von 2-Phenylpropanol (1) als Modellwirkstoff:

15

Beispiel 1

Wirkstoff/ Polymerverhältnis= 14,3/ 1

2,0g Dispersion D2 (enthaltend 0,42g Polymer), 0,1g Natriumlaurylsulfat, 40g Wasser und 6,0g 2-Phenylpropanol (1) werden in einer 50ml Laborflasche 4h über Kopf gedreht. Man erhält eine stabile Dispersion mit einer Teilchengröße von ca. $1,2\mu\text{m}$.

20

Beispiel 2

Wirkstoff/ Polymer- Verhältnis= 128,6 / 1

1,0g der wirkstoffhaltigen Dispersion gemäß Beispiel 1, enthaltend 0,125 g 2-Phenylpropanol (1) und 0,00875g Polymer, werden mit 10g Wasser und 1,0g 2-Phenylpropanol (1) 4h über Kopf gedreht. Man erhält eine stabile Dispersion mit einer

- 25 Teilchengröße von $2,5\mu\text{m}$ (einheitlich).

Nach 14 Tagen Stehen bei RT ist die Dispersion sedimentiert. Durch kurzes Schütteln erhält man wieder eine homogene Dispersion.

Beispiel 3

Wirkstoff/ Polymer- Verhältnis= 40,8/ 1

0,109g der Dispersion gemäß D3 werden mit 5mg Natriumlaurylsulfat in 7,8g Wasser und 1,016g 2-Phenylpropanol (1) 2h über Kopf gedreht. Man erhält eine stabile, feinteilige wirkstoffhaltige Polymerdispersion.

5 Beispiel 4

Wirkstoff/ Polymer- Verhältnis= 3/ 1

1,2g Dispersion D1 werden mit 10mg Natriumlaurylsulfat, 7,0g Wasser und 1,0g 2-Phenylpropanol (1) über Kopf gedreht. Man erhält eine stabile, feinteilige Dispersion.

Beispiel 5

Freisetzung des Wirkstoffs durch pH- Änderung

10 Man tropft die 1,2 µm großen wirkstoffhaltigen Polymerteilchen gemäß Beispiel 1 in eine Phosphatpufferlösung pH 7,0. Die Teilchen lösen sich innerhalb von 1s.

Man wiederholt den Versuch mit den 2,5µm großen wirkstoffhaltigen Polymerteilchen gemäß Beispiel 2. Auch diese Teilchen lösen sich bei pH 7,0 innerhalb von 1s.

Patentansprüche

1. Wirkstoffhaltige Polymerteilchen, enthaltend ein Vinylpolymerisat aus
10- 80 Gew% Amino- und/oder Carboxylgruppen enthaltenden
5 Monomeren, das in einem Teil des pH- Bereichs von 0- 10 unlöslich ist und in
einem anderen Teilbereich löslich ist, dadurch gekennzeichnet, dass diese
wirkstoffhaltigen Polymerteilchen
 - pro Teil Vinylpolymerisat 3- 1000 Teile Wirkstoff enthalten,
 - eine Teilchengröße im Bereich 20nm - 8µm aufweisen und
 - 10 - das Vinylpolymerisat zu > 50 Gew% aus Polymeren mit einem
Molekulargewicht < 100.000 Daltons aufgebaut ist.
2. Wirkstoffhaltige Polymerteilchen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass diese Teilchen in Form einer wässrigen Dispersion mit einem Wassergehalt
von 20- 99,9 Gew% vorliegen.
- 15 3. Wirkstoffhaltige Polymerteilchen gemäß den Ansprüchen 1 und 2,
dadurch gekennzeichnet, dass die Polymerkomponente aus
 - A) 20- 90 Gew.% Alkylestern der Acryl- und/oder Methacrylsäure,
 - B) 80- 10 Gew.% Monomeren mit Carboxylgruppen und/oder Aminogruppen,
 - C) 0- 40 Gew.% weiteren, mit A) und B) copolymerisierbaren Monomeren
- 20 besteht.
4. Wirkstoffhaltige Polymerteilchen gemäß den Ansprüchen 1- 3, dadurch
gekennzeichnet, dass die Polymerkomponente zu > 90 Gew.% aus Polymeren
mit einem Molekulargewicht < 20.000 Daltons aufgebaut ist.
5. Wirkstoffhaltige Polymerteilchen gemäß den Ansprüchen 1- 4, dadurch
25 gekennzeichnet, dass als Wirkstoffe flüssige oder ölige Substanzen mit einer
Wasserlöslichkeit < 10g / L zum Einsatz kommen.
6. Verfahren zur Applikation von Wirkstoffen, dadurch gekennzeichnet, dass
eine wässrige Polymerdispersion enthaltend ein Vinylpolymerisat, das aus
10- 80 Gew.% Amino- und/oder Carboxylgruppen enthaltenden Monomeren
30 aufgebaut ist und das in einem Teil des pH- Bereichs von 0- 10 unlöslich und in
einem anderen löslich ist, das zu > 50 Gew.% aus Polymeren mit einem

Molekulargewicht < 100.000 Daltons besteht, in einem pH- Bereich, in dem das Polymere unlöslich ist, mit 3- 1000 Teilen Wirkstoff pro Teil Polymer angequollen wird, wobei wirkstoffhaltige Polymerteilchen in einem Größenbereich von 20nm- 8 μ m gebildet werden, die dann als wirkstoffhaltige Polymerpartikel appliziert werden.

5

10



15

20



25

30